

犬肝を用いた温阻血肝の病態とその移植に関する実験的研究

著者	並木 健二
号	1745
発行年	1986
URL	http://hdl.handle.net/10097/19888

氏 名（本籍）
並^{なみ} 木^き 健^{けん} 二^じ

学 位 の 種 類
医 学 博 士

学 位 記 番 号
医 第 1 7 4 5 号

学位授与年月日
昭 和 6 1 年 2 月 2 6 日

学位授与の要件
学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴
昭和53年3月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目
犬肝を用いた温阻血肝の病態とその移植に関する
実験的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 葛 西 森 夫 教授 仲 田 祐

教授 佐 藤 寿 雄

論 文 内 容 要 旨

目 的

温阻血の加わった肝臓は、移植後の肝機能発現遅延による肝不全、それに伴う血液凝固能の異常等により致死的な合併症をひき起こすとされ、現在臨床で行なわれている同所性移植にはほとんど用いられていない。しかしながら、温阻血肝の移植後の病態が解明され、その移植が可能となるならば、肝臓の提供源をより広く求めることができるとともに、肝摘出時に予期せぬ心停止などにより加わった温阻血に対して適確な対処ができる。このことは、脳死に関して十分なコンセンサスを得ていない本邦においては更に重要な意味をもち、温阻血肝の病態及び移植に関する研究は早急に解決されねばならない。一方異所性肝移植は、宿主肝が残存することによる免疫上の問題、あるいは血行上の問題などが解決されておらず、現在ほとんど臨床で行なわれていない。しかし、異所性肝移植はその手技が確立されれば、術後に生じる移植肝の肝障害を宿主肝が軽減する可能性、移植肝の生着後に宿主肝を摘除する2期分割肝移植の可能性など種々の利点が考えられた。このような観点からすると胆汁排泄や血液凝固能など一般的な肝機能に異常のない小児の先天性肝代謝性疾患などはよい適応と考えられた。そこで著者は犬の肝臓が門脈血行により門脈右枝流域肝（以下右肝と略す）と左枝流域肝（以下左肝と略す）とに容易に分け得ることに注目し、右肝の血流を温存して左肝のみに温阻血を加える阻血病態の基礎的検討をした。次に左肝を移植肝として用いる異所性自家肝部分肝移植実験を施行し、その移植手技及び病態につき検討した。そして最後に阻血肝の異所性自家移植実験を施行し、その病態及び可能性につき検討した。

方 法

雑種成犬を用い、全麻下に開腹後左肝の skeletonization を行ない以下の実験を行なった。

(1)部分肝温阻血実験：ヘパリン 1 ml を全身投与し、5分後に左肝への門脈・動脈の各流入路と胆管を遮断し、最後に流出路の左肝静脈を遮断した。この時右肝への血流は温存した。このようにして左肝にのみ60分・90分の温阻血を加え、血流再開後直ちに右肝を切除する群と、切除しない群とを設けた。(2)異所性自家肝部分肝移植：肝摘出前にメチルプレドニゾロン 125 mg、続いてヘパリン 1 ml を投与し、5分後に左肝動脈・門脈左枝・左肝静脈の順に血行を遮断し、直ちに落差 1 m にて氷冷した乳酸リンゲル液 300 ml により初期灌流を門脈より行なった。次に門脈より氷冷したコリンズM液 800～1,000 ml の灌流を行ない、肝動脈より注射器を用いてコリンズM液を注入した。移植は肝を元の位置より反時計方向に 90°回転させた右側腹腔内にて行なった。

まず移植肝の肝静脈と下大静脈を端側にナイロン5-0糸を用い連続縫合し、次に門脈を上腸間膜静脈と端々にナイロン6-0糸を用い連続縫合し、血流を再開した。最後に肝動脈を脾動脈本肝と端々にナイロン6-0糸を用い結節縫合した。胆道系は胆嚢外瘻とし、1週間後2期的に胆嚢十二指腸瘻を作成した。(3)温阻血30分異所性自家肝部分肝移植：肝摘出前に(1)と同様の方法にて左肝に温阻血を加え、以下は(2)と同様の手技にて移植まで行なった。上記実験において以下を検討した。生存の検討、血液凝固系の検討（部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、血小板、フィブリノーゲン、アンチトロンビンⅢ、プラスミノーゲン、 α_2 プラスミンインヒビター）肝機能の検討（血清総蛋白、ビリルビン、GOT、GPT、LDH、ALP）病理組織学的検討、以上を経時的に行なった。

結 果 及 び 結 論

犬を用いた部分肝温阻血実験により、肝移植における阻血病態の基礎的検討を行なった。また著者の改良した異所性自家肝部分肝移植法を用いて、30分の温阻血を加えた肝の移植を行ないその病態及び移植の可能性につき検討し次の結果を得た。1) 部分肝温阻血実験において、30%の正常肝（右肝）の存在は、血流再開に伴う血液凝固系及び肝機能の異常を緩和した。また、この肝の存在は、病理所見上水腫様変性をきたした肝細胞が萎縮変性に陥いるのを防いでいた。2) 異所性自家肝部分肝移植法を改良し、60%の生存を得るとともに、肝機能、病理所見上良好な回復経過を得た。3) 上記移植法により、30分の温阻血を加えた肝の移植を行ない67%の生存を得た。血液凝固系及び肝機能に若干の回復遅延を認めたが、病理所見では良好な経過を示した。最長1年6ヶ月の長期生存犬を得るなど、本移植法による30分の温阻血を加えた肝の移植は可能であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

肝移植の臨床成績は、近年飛躍的に向上して来ている。しかしながら、温阻血の加わった肝は、移植後の肝機能発現遅延とそれに伴う血液凝固能の異常等により致死の合併症をひき起こす危険から、現在臨床的には用いられていない。温阻血肝の移植後の病態が解明され、その移植が可能となるならば、肝の提供源を広く求めることができるとともに、肝摘出時の予期せぬ心停止などにより加わった温阻血に対して適確な対処ができる。このことは、臓器提供の極めて少ない本邦において肝移植を進める上で推進すべき研究である。同時に、異所性肝移植は、術後に生じる移植肝の障害を宿主肝が機能を代行する可能性があり、移植肝の生着後に宿主肝を摘除する二期分割肝移植などの利点があるほか、胆汁排泄や血液凝固能など一般的肝機能に異常のない先天性代謝疾患などのよい適応になることも考えられる。

本研究では、犬の肝が門脈血行により門脈右枝流域肝（右肝）と左枝流域肝（左肝）とに容易に分け得ることに注目し、(1)部分肝阻血実験により阻血病態の基礎的検討を行い、30%の正常肝の存在が、血流再開に伴う血液凝固系及び肝機能の異常を緩和することを明らかにし、この正常肝の存在は、病理所見上水腫様変性をきたし肝細胞が萎縮変性に陥いる病態を防いでいることをも明らかにした。次に、(2)異所性自家部分肝移植法を自ら改良し、60%の生存結果を得、肝機能、病理所見上良好の回復経過を得て、次の応用として、(3)30分の温阻血を加えた肝の異所性肝移植を行った。その結果、最長1年6ヶ月の長期生存犬を含めて、67%の生存を得た。これらの成績を得る中で、血液凝固系及び肝機能の詳細な経時的観察から、正常肝温存（移植肝生着後摘除）法による移植法では30分の温阻血を加えても、上記の検査成績には若干の回復遅延を認めるものの、病理所見では良好な経過を示し、その成績も満足できるとし、この条件下での肝の移植は可能であるとしている。

これら一群の実験に使用した保存液はコリンズM液であるが、この使用と宿主肝を補助肝の代用として行った本研究は、その独創性ととともに、脳死に関して十分な社会的合意の得られていない本邦において肝移植を進めていく上で、いくつかの指針を与えており、学位授与に値する。